



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 5

TRAITEMENT CURATIF DE LA DIPHTÉRIE

par l'ANATOXINE de RAMON

ou ANATOXINOTHÉRAPIE DE LA DIPHTÉRIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Juillet 1927

PAR

M^{LE} MARIE SAFONOFF

Née le 20 Juillet 1898 à Wladivostok

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(MENTION UNIVERSITÉ)

Examineurs
de la Thèse

DUCAMP, *Professeur, Président.*
GAUSSEL, *Professeur.*
MARGAROT, *Agrégé.*
CARRIEU, *Agrégé.*

Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CAUSSE, GRAILLE ET CASTELNAU

19, Avenue de Toulouse, 19

1927

TRAITEMENT CURATIF de la DIPHTÉRIE par l'ANATOXINE de RAMON
ou ANATOXINOTHÉRAPIE de la DIPHTÉRIE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 5

TRAITEMENT CURATIF DE LA DIPHTÉRIE

par l'ANATOXINE de RAMON

ou ANATOXINOTHÉRAPIE DE LA DIPHTÉRIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Juillet 1927

PAR

M^{LLE} MARIE SAFONOFF

Née le 20 Juillet 1898 à Wladivostok

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(MENTION UNIVERSITÉ)

Examineurs de la Thèse	{	DUCAMP, <i>Professeur, Président.</i>	}	<i>Assesseurs.</i>
		GAUSSEL, <i>Professeur.</i>		
		MARGAROT, <i>Agrégé.</i>		
		CARRIEU, <i>Agrégé.</i>		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CAUSSE, GRAILLE ET CASTELNAU

19, Avenue de Toulouse, 19

1927

PERSONNEL DE LA FACULTE

PROFESSEURS

Anatomie	MM.	GILIS.
Histologie		VIALLETON.
Physiologie		HEDON (E.).
Chimie biologique et médicale		DERRIEN.
Physique médicale		PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales		N...
Anatomie pathologique		GRYNFELTT.
Microbiologie		LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales		BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique		RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale		VIRES.
Hygiène		BERTIN-SANS.
Médecine légale et médecine sociale		GAUSSEL.
Clinique médicale		DUCAMP.
		VEDEL.
Clinique chirurgicale		FORGUE, assesseur.
		ESTOR.
Clinique obstétricale		DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses		EUZIERE, doyen.
Clinique ophtalmologique		TRUC.
Clinique des mal. des enfants et hygiène du 1 ^{er} âge		LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		MASSABUAU.
Clinique gynécologique		De ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires		JEANBRAU.
Accouchements (ch. de c.)		N...
Pharmacologie (ch. de c.)		GALAVIELLE.
Matière médicale (ch. de c.)		CABANNES.
Clinique propédeutique de chirurgie (ch. de c.)		RICHE.

HONORARIAT

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires:

MM. RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET, GRANEL, L. VALLOIS.

Secrétaire honoraire: M. IZARD.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie	MM.	DELMAS (J.).
Clinique propédeutique de chirurgie		RICHE, professeur.
Histologie		TURCHINI.
Physiologie		HEDON (L.).
Chimie appliquée à la clinique		Docteur CRISTOL.
Médecine opératoire		SOUBEYRAN.
Pathologie externe		ETIENNE.
Pathologie chirurgicale et expérimentale		LAPEYRE.
Accouchements		DELMAS (P.), professeur.
Pathologie médicale		GIRAUD.
Pharmacologie		GALAVIELLE, professeur.
Matière médicale		CABANNES, professeur.
Hydrologie et Climatologie		GIRAUD.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées		MARGAROT.
Clinique des maladies des vieillards		BOUDET.
Stomatologie		Docteur WATON.

AGREGES EN EXERCICE

	MM.		MM.
	MARGAROT.	Ophtalmologie	VILLARD.
	GIRAUD.	Anatomie	DELMAS (J.).
Médecine	BOUDET.	Chimie	N...
	CARRIEU.	Histologie	TURCHINI.
	ETIENNE.	Obstétrique	COLL DE CARRERA
Chirurgie	LAPEYRE.	Physique	LAMARQUE.
		Physiologie	HEDON (L.).

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. DUCAMP, profess. président.	MM. MARGAROT, agrégé.
GAUSSEL, professeur.	CARRIEU, agrégé.

La Faculté de Médecine déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

faible témoignage d'affection filiale.

A MES SCEURS

A MON FRÈRE ET A MON BEAU-FRÈRE

assurance de mes sentiments fraternels.

A MON FIANCÉ

qu'il trouve ici la certitude de mon amour.

QUE MONSIEUR LE DOYEN EUZIÈRE
LES PROFESSEURS DUCAMP, GAUSSEL ET ETIENNE
ET MESDAMES GAUSSEL ET ROGER
DOCTEURS EN MÉDECINE

*trouvent ici un faible témoignage de ma
gratitude.*

A MONSIEUR BLOUQUIER DE CLARET
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

*auquel je dois l'idée de ce travail, qui a
bien voulu en diriger l'exécution et qui ne m'a
donné là que de nouvelles preuves d'une bien-
veillance pour lui si habituelle qu'il s'étonnera
peut-être de mes sentiments profondément
reconnaissants.*

*Il m'est doux de remercier Monsieur
WHITTEMORE et le COMITÉ AMÉRICAIN de l'aide
précieuse qu'ils m'ont apporté, me permettant
ainsi de continuer et de terminer mes études
médicales.*

Traitement curatif de la Diphtérie par l'Anatoxine de Ramon

INTRODUCTION

La diphtérie n'est devenue une entité morbide bien établie qu'au XIX^e siècle après les publications de Bretonneau et les travaux de Trousseau. Le traitement de la diphtérie, d'empirique au début, est devenu rationnel, grâce à la découverte du sérum antidiphtérique faite par Roux en 1894.

C'est à Roux, à Louis Martin et à leurs collaborateurs que revient l'honneur d'avoir établi, sur une base scientifique et rationnelle le traitement de la diphtérie et d'avoir modifié heureusement par la sérothérapie le pronostic jusque là si sombre de cette affection.

Grâce à ce procédé, la mortalité, qui était de 80 p. 100 des cas de croup avant la sérothérapie, a diminué dans de telles proportions qu'actuellement on peut la considérer comme inexistante à condition que le diagnostic soit porté assez tôt, pour appliquer le traitement par le sérum en temps voulu.

Les travaux de Roux avaient été préparés par la découverte du bacille de Loeffler en 1884, par la connaissance de la toxine diphtérique en 1888 (Roux et Yersin) et enfin par la démonstration de l'existence de l'antitoxine dans le sang par Behring et Kitasato en 1893.

Mais on est arrivé à mieux encore en essayant non plus de guérir, mais de prévenir la diphtérie, et la sérothérapie préventive a déjà depuis longtemps fait ses preuves.

Grâce à la découverte de l'anatoxine diphtérique par Ramon, la vaccination diphtérique a fait un grand progrès.

Nous nous sommes proposée dans ce travail, fait sous les auspices de M. le professeur Ducamp, de montrer, en traitant pendant plus d'un an la plupart des diphtériques du service des contagieux, que la vaccinothérapie curative donne d'excellents résultats. Cette idée nous est venue en voyant la quantité considérable d'accidents sériques si fréquents au cours du traitement sérothérapique de la diphtérie, et c'est pour les éviter que nous nous sommes adressée à l'anatoxinothérapie.

Pour cela, nous avons employé l'anatoxine délivrée par l'Institut Pasteur de Paris et nous avons traité certains sujets par des injections répétées d'anatoxine. Ces malades étaient atteints d'angine diphtérique pure ou associée à diverses maladies infectieuses, à la grossesse; même des paralysies vélo-palatines post-diphtériques, ont rétrocedé à la suite du traitement. L'anatoxine nous a permis d'obtenir d'excellents résultats.

La lecture des observations cliniques qui font la base de ce travail montrera l'action efficace de l'emploi de l'anatoxine diphtérique dans le traitement de la diphtérie confirmée. Les 14 observations rapportées ont été choisies parmi 90 autres, comme étant les plus typiques.

L'idée de l'emploi de l'anatoxine diphtérique comme moyen curateur nous a été donnée en constatant les excellents résultats obtenus au cours de certaines affections par l'emploi de vaccins spécifiques soit auto-vaccins, soit stock-vaccins. La vaccinothérapie antidiphtérique curative ne doit être employée que dans les formes de virulence moyenne ou faible. Dans les autres formes, pour lesquelles il est indispensable d'obtenir, dans le minimum de temps, un effet thérapeutique rapide, la sérothérapie tient toujours la première place.

Dans un cas de croup avec asphyxie menaçante, dans une diphtérie hypertoxique d'emblée, la vaccinothérapie diphtérique n'est pas à employer et la sérothérapie reprend tous ses droits.

L'organisme en effet ne peut faire dans ces cas l'effort curateur nécessaire pour la formation d'anticorps et la sérothérapie apportant des anticorps préformés devra être employée.

Le plan de notre travail est le suivant :

Après une courte introduction, nous consacrons un chapitre à l'historique de l'anatoxine de Ramon.

Un deuxième chapitre rapportera les cas cliniques traités et observés, c'est le chapitre qui nous a paru le plus intéressant.

Dans une brève conclusion, nous essayerons de résumer, en les discutant, les résultats obtenus.

Enfin, une bibliographie aussi complète que possible, terminera ce modeste travail.

HISTORIQUE

Dès la découverte des toxines, en vue surtout de leur emploi pour la préparation du pouvoir immunisant chez les animaux, divers auteurs ont essayé d'en atténuer la toxicité.

Divers agents ont été utilisés : physiques — chaleur, diverses radiations lumineuses ; chimiques — oxygène, acides, hypochlorites, alcalins, solutions iodées. Si le pouvoir toxique était diminué, il en était de même du pouvoir immunisant.

Il n'existait du reste aucun moyen de contrôle pour mesurer la toxicité, ou le pouvoir immunisant plus ou moins grand de la toxine, seule l'injection à l'animal permettait de s'en rendre compte, et ici il faut considérer les susceptibilités plus ou moins grandes de l'animal, qui, de même espèce, de même âge, de même poids, réagit de façon variable. Les réactions *in vivo* n'ayant jamais la précision des réactions *in vitro*.

Calmette et Massol, en 1909, avait pensé que le dosage du sérum anticobraïque pouvait se faire par la précipitation.

Nicolle, Césari et Debains ont, en 1919, imaginé une technique de titrage des antitoxines et du pouvoir toxique des toxines par la méthode d'Ascoli modifiée. Cependant, aucune application pratique n'en a été faite jusqu'en 1922.

Loiseau et Dujarric de la Rivière peuvent écrire en mars 1921: « La toxine et l'antitoxine n'ont pu jusqu'ici être obtenues à l'état de pureté et aucun réactif chimique ne permet de déterminer leur constitution, on est donc obligé de mesurer leur valeur en étudiant leurs effets et c'est l'organisme animal qui sert de réactif ».

C'est à Ramon, en 1922, que revient l'honneur d'avoir publié une première note sur la floculation dans un mélange neutre de toxine et antitoxine diphtériques, et il constate que la précipitation peut se manifester dans le mélange toxine sérum antidiphtérique et qu'il est alors possible de mettre en œuvre un procédé de titrage *in vitro* basé sur l'apparition, dans certaines conditions, d'un précipité par mélange direct de la toxine et du sérum. Le précipité floconneux qui apparaît plus ou moins tôt lorsqu'on ajoute à un volume fixe de toxine des quantités variables de sérum est spécifique.

Le tube de la série dans lequel apparaît la floculation initiale indique qu'il y a saturation réciproque de l'antigène et de l'anticorps. Les autres tubes sont, en deçà, de plus en plus toxiques, au-delà, de plus en plus antitoxiques.

La floculation initiale permet de titrer un sérum antitoxique et elle sert à la détermination du pouvoir toxique d'une toxine diphtérique.

La floculation est influencée par la température et se produit plus vite à 48°. Il faut tenir compte aussi de la toxine considérée et du sérum envisagé. Ces diverses variations sont étudiées et mises au point dans la thèse de doctorat du docteur Bouchet (Montpellier, janvier 1926),

Ramon ajoute à la toxine qui lui sert dans ses différents dosages, une petite quantité, 1 p. 2000, d'une solution de formol du commerce à 40 p. 100. Il constate que le pouvoir flocculant de cette toxine reste le même, mais que le pouvoir toxique d'une pareille toxine baisse beaucoup plus vite que celui d'une toxine non formolée. Ramon a modifié depuis la quantité de formol qu'il augmente jusqu'à 3 ou 4 p. 1000 et il modifie la température qu'il porte entre 40° et 42°.

Ce produit capable de flocculer en présence de l'antitoxine au même titre que la toxine d'origine, est l'anatoxine, privée de toxicité, le cobaye pouvant supporter plus de 6 cc. sans présenter de lésions locales ou de symptômes généraux d'intoxication diphtérique.

Ramon écrit lui-même ceci dans les *Annales de l'Institut Pasteur* de janvier 1925, dans son article intitulé : « Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général » :

« Nous avons fait connaître qu'il est possible de transformer facilement une toxine diphtérique, même très nocive, en un produit nouveau que nous avons désigné sous le nom d'anatoxine et qui, dépourvu de toxicité, possède cependant toutes les qualités antigènes de la toxine d'où il est issu. *In vitro*, en effet, l'anatoxine peut flocculer en présence d'antitoxine dans les mêmes conditions que la toxine, ce qui peut permettre ainsi que nous l'avons déjà indiqué et ainsi que nous l'établirons plus loin, de se rendre compte de sa valeur antigène au moyen de la réaction de flocculation.

» *In vivo*, comme nos essais préliminaires chez le cobaye en particulier l'ont montré : elle est capable

d'engendrer l'immunité avec une facilité et une rapidité plus grandes que la toxine elle-même, puisque l'obstacle qui constituait dans cette dernière la nocivité, est levé ». Plus loin, dans le même article, Ramon ajoute encore : « L'anatoxine doit-elle trouver son emploi dans l'immunisation et l'hyperimmunisation des animaux ? Elle est de plus toute indiquée pour la vaccination antidiphthérique de l'homme ».

Nous basant sur les données et surtout sur les travaux des nombreux auteurs qui se sont occupés de vaccination prophylactique, soit chez l'enfant, soit chez l'adulte, parmi lesquels nous devons citer en particulier (L. Martin, Darré, Loiseau et Laffaille, Roubinovitch, Lereboullet et Joannon, Nelis et Henseval) et sur l'apparition de ce que Zœller appelle l'anatoxi-réaction, sorte de préimmunité apparaissant au bout de 24 heures chez un sujet ayant reçu 0 cc. 2 d'anatoxine sous la peau, nous avons traité certains diphthériques du service de M. le professeur Ducamp par l'injection d'anatoxine antidiphthérique de l'Institut Pasteur, et ceci à titre curatif.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Inédite)

Angine diphtérique simple

Le nommé Louis B... de la 2^e C. M. du 81^e R. I. est admis salle Astruc, lit n^o, 1 avec le diagnostic d'angine à fausse membrane. La température à l'entrée est 38°9.

Les antécédents personnels et héréditaires ne nous révèlent rien d'important à signaler. Le malade, depuis le 7 décembre, se sentit atteint de céphalée et présentait un état subfébrile; la douleur à la déglutition n'est apparue que la veille de l'entrée à l'hôpital.

L'examen montre que la gorge présente une rougeur diffuse généralisée. Sur l'amygdale droite existe une fausse membrane de la grandeur d'une pièce de 1 franc. Cette fausse membrane n'est pas très adhérente et se détache assez facilement par une friction légère au moyen d'un tampon monté. L'amygdale est saignante. La réaction ganglionnaire est peu marquée et c'est à peine si on constate quelques ganglions le long de la chaîne carotidienne droite.

On ne perçoit pas de ganglions rétro-maxillaires. Le diagnostic clinique d'angine diphtérique à fausse membrane est porté, diagnostic confirmé par le laboratoire bactériologique.

Le jour de l'entrée on pratique une injection d'anatoxine diphtérique de l'Institut Pasteur de 3/4 de cc. dans la région fessière. L'injection est accusée peu douloureuse et la température subit une légère élévation thermique à 39°4. Le lendemain, la température s'abaisse à 37°5. Le sujet se trouve déjà mieux; la dysphagie est très atténuée et la fausse membrane, qui s'était reformée, présente un aspect moins nacré, plus jaunâtre.

Le 14, on pratique une nouvelle injection de 1 cc. qui, comme la première, provoque une légère élévation de température (un demi-degré).

Cette hyperthermie est passagère, le sujet le 15 au matin n'a plus que 37°. La fausse membrane s'est éliminée spontanément pour ne plus se reformer. L'adénopathie cervicale elle-même a complètement disparu. La température du malade descend progressivement jusqu'à 36°3.

Bien que cliniquement guéri, il reçoit le 19 une dernière injection, 1 cc. 5 d'anatoxine, on constate alors la petite poussée thermique presque toujours rencontrée qui disparaît, la température revenant à 36°3 le 20. A cette date, on fait, au moyen d'un frottis du mucus pharyngé, un examen direct et un ensemencement sur sérum coagulé; les deux examens sont négatifs.

Pour plus de sécurité on pratique à nouveau un second prélèvement en vue d'un nouvel examen bactériologique du mucus rhino-pharyngé, le 23 décembre; cet examen, comme le précédent, est négatif. Le malade sort guéri, avec un mois de convalescence, le 25 décembre 1926.

OBSERVATION II

(Inédite)

Diphthérie et grossesse

Madame Fanny R..., étudiante à la Faculté des Sciences de Montpellier, âgée de 23 ans, est enceinte de neuf mois.

Le 25 mars 1926, au matin, la jeune étudiante se réveille souffrant de la gorge et ayant un malaise général caractérisé par de la céphalée, un état nauséux et de l'hyperthermie (38°5) axillaire.

Dès depuis 24 heures, la malade se plaignait de maux de gorge et d'une gêne très légère à la déglutition.

L'examen de la gorge révèle à l'inspection une rougeur diffuse du pharynx et au niveau de l'amygdale droite une fausse membrane grisâtre de la largeur d'une pièce de 50 centimes environ. Il existe un ganglion mobile, douloureux à la pression, de la grosseur d'une petite noix, dans la région rétro-maxillaire droite. L'examen des divers appareils ne nous révèle rien d'anormal, si ce n'est une tachycardie moyenne; le pouls est à 110.

Les antécédents héréditaires ne révèlent aucune tare et, dans les antécédents personnels, une rougeole en bas âge et une dothiéntérie à 19 ans. Mariée depuis 18 mois, mari en bonne santé qui aurait eu à 18 ans une angine diphthérique traitée par la sérothérapie au cours de laquelle sont apparus des accidents sériques.

L'examen obstétrical permet, par la palpation, de reconnaître un fœtus en O. I. G. A., les bruits du cœur

foetal se perçoivent nettement ainsi que le souffle utérin. Un prélèvement pratiqué au niveau de la fausse membrane est envoyé au laboratoire de bactériologie, à fin d'examen. L'ensemencement nous permet de savoir que cette membrane est d'origine diphtérique. On institue aussitôt le traitement par l'anatoxine diphtérique de l'Institut Pasteur à la dose de 1/2 cc. le premier jour et 1 cc. 48 heures après.

Aucune réaction locale ou générale ne succède à l'injection et après la deuxième injection d'anatoxine, la température revient à la normale, la fausse membrane s'étant détachée au cours d'un gargarisme à l'eau iodée.

Il est à remarquer que, dès la seconde injection, la malade se sent mieux et commence à se lever; on continue par mesure de prudence et surtout pour éviter une localisation de la diphtérie sur le tractus génital, le traitement par l'anatoxine; quatre nouvelles injections d'anatoxine, les deux dernières étant de 2 cc.

Le 6 avril, un frottis de la gorge ne révèle pas de bacilles diphtériques à l'examen direct et l'ensemencement est négatif.

Le 8 avril, Mme R... entre en travail le matin à 4 heures, le fœtus est toujours en O. I. G. A., les bruits du cœur sont bons, les contractions, au début peu douloureuse se rapprochent, la dilatation est complète à 17 heures, la poche d'eau non rompue est rompue à ce moment et l'expulsion se fait normalement. Il y a une légère éraillure de la partie postérieure de la vulve, pas de déchirure à proprement parler du périnée. L'enfant est du sexe féminin, pèse 2 kilo 780. Les suites de cou-

ches sont tout à fait normales et la jeune mère se lève le quatorzième jour sans avoir présenté la moindre élévation thermique.

La montée du lait se fait normalement et la mère nourrit au sein son enfant, 24 heures après la naissance pour plus de sécurité, l'accouchement ayant eu lieu dans la chambre où la jeune mère avait eu la diphtérie, sans qu'on ait pu désinfecter la pièce, on pratique une injection d'un quart de cc. d'anatoxine au jeune bébé, qui a supporté sans réaction aucune cette injection vaccinale.

La mère et l'enfant, vus fréquemment depuis lors, n'ont présenté aucune manifestation pathologique si ce n'est pour la petite fille une rougeole bénigne survenue au dixième mois dont elle s'est parfaitement remise. L'allaitement a été purement maternel les sept premiers mois et à partir de cette date il a été mixte.

OBSERVATION III

(inédicté)

Croup

Le 5 avril 1926 est apporté au premier pavillon des contagieux de l'Hôpital Suburbain, le jeune Emile C..., âgé de 5 mois. La mère de l'enfant nous dit que son fils a été soigné chez elle par son médecin pour une atteinte de croup; en 24 heures il lui a été injecté 10 cc. de sérum antidiphtérique.

Comme antécédents personnels, la mère dit que son bébé est un prématuré, né à 7 mois, élevé en couveuse

pendant 2 mois. L'enfant est assez bien constitué. L'alimentation est faite au moyen de biberon, la mère n'ayant pas de lait. Il n'est pas possible de retrouver une cause pouvant expliquer cet accouchement avant terme, si ce n'est une chute sans gravité invoquée par la femme. Les antécédents héréditaires du jeune Emile C.-S... n'ont rien d'intéressant à considérer.

A l'examen on constate de la dyspnée marquée, du tirage sus et sous-sternal, les cris sont rauques, la voix éteinte. Des crises de suffocation apparaissent aux moindres cris.

L'auscultation ne révèle aucun signe pulmonaire, mais la respiration est obscure sur toute la hauteur des poumons. La température est de 38°9; fréquemment, aux prises de lait, l'enfant rend. Pas de troubles intestinaux. Les téguments offrent une teinte légèrement cyanotique, le facies est grippé, les ailes du nez battent.

L'examen du pharynx ne révèle rien d'anormal, il n'y a pas d'angine diphtérique, on fait un prélèvement au moyen d'un écouvillon monté des muccosités bucco-pharyngées. L'examen direct ne révèle pas de bacilles de Lœffler, mais l'ensemencement sur sérum coagulé permet de voir la présence de ces bacilles. Sans attendre le résultat du laboratoire et en présence des signes cliniques présentés par le petit malade, le diagnostic de croup est confirmé et on pratique une injection de 40 cc. de sérum antidiphtérique; 48 heures après, la température est tombée, l'état général amélioré, la dyspnée et le tirage ont disparu; au point de vue clinique le croup est guéri.

Il n'en est pas de même au point de vue bactériologique; deux examens de laboratoire pratiqués en huit jours, montrent la persistance de bacilles de Loeffler. Une injection d'anatoxine diphtérique de 1/2 cc. est faite alors, injection renouvelée 48 heures après, à la dose de 1 cc.

Aucune réaction locale ou générale n'a accompagné ces injections d'anatoxine.

Un prélèvement pratiqué huit jours après la dernière injection d'anatoxine, donne un ensemencement négatif. La mère du jeune bébé pressée de rentrer chez elle emmène alors son enfant complètement rétabli.

OBSERVATION IV

(inédite)

Diphtérie et Rougeole

Le 19 juin 1926, le soldat conducteur François G..., du 16 escadron du train des équipages, est admis au service des contagieux militaires à l'Hôpital Suburbain pour « forte hyperthermie et céphalée ».

Cet homme était en permission dans sa famille et, depuis 24 heures, se plaignait de céphalée et de courbature générale. On ne retrouve rien d'intéressant à signaler au point de vue pathologique dans les antécédents héréditaires ou personnels de G.

A l'entrée à l'hôpital le malade présente une température de 39°5. Il y a de la photophobie, du larmoiement et du catarrhe nasal.

L'auscultation révèle des signes de bronchite généralisée; de plus, la gorge est rouge, luisante, congestionnée, l'examen de la face interne des joues et du voile du palais font voir une éruption, énanthème véritable: ce sont les taches de Koplik. On porte alors le diagnostic de rougeole, confirmé le lendemain par une éruption rubéolique de moyenne intensité. La température s'abaisse en lysis progressivement et le septième jour après l'entrée, bien que l'éruption persiste encore, quoique très diminuée, la température approche de la normale. Aussi n'est-on pas peu surpris de constater que le malade au lieu d'arriver à l'apyrexie complète, présente une élévation thermique ($38^{\circ}5$). De plus, G... se plaint de dysphagie et de malaise général (anorexie et nausées).

L'état de l'appareil pulmonaire ne permet pas de trouver l'explication de cet état, mais l'examen de la gorge montre une angine que l'on croit être une angine pultacée banale. Cependant on pratique un prélèvement au niveau de l'enduit pultacé bilatéral et la réponse du laboratoire permet de retrouver des bacilles de Lœffler. Du reste, l'exsudat pultacé, après 24 heures, s'est étendu jusqu'à former des fausses membranes blanches tapissant les deux amygdales et empiétant sur le voile du palais.

On pratique une injection d'anatoxine, 1 cc.; le lendemain la température s'abaisse aux environs de $37^{\circ}5$, trois jours après on renouvelle une injection d'anatoxine de 2 cc.

La fausse membrane tombe et ne se reproduit pas.

Pour achever le traitement, une troisième et dernière

injection d'anatoxine est pratiquée. Le 3 août 1926, G... chez lequel à deux reprises des frottis de la gorge ont été négatifs, sort avec un congé de convalescence de 45 jours.

OBSERVATION V

(inédite)

Diphthérie et Scarlatine

Le 25 mars 1926 est admise d'urgence au premier pavillon des contagieux de l'Hôpital Suburbain, la nommée Marie-Louise C..., âgée de 28 ans, femme de ménage, domiciliée à Montpellier, avec le diagnostic de scarlatine.

Parmi les antécédents personnels de la malade, on note une rougeole en bas âge, une grippe en 1921 et surtout des angines fréquentes à répétition l'hiver. A l'entrée, la température est à 40°; le soir du même jour, elle atteint 40°8. L'examen révèle une éruption rouge ortiée prédominant au niveau des plis de flexion. L'examen de la gorge montre, au niveau du pilier antérieur gauche, une fausse membrane blanc-grisâtre de la largeur d'une pièce de 50 centimes; sur le pilier postérieur droit de la loge amygdalienne, existe une traînée grisâtre. La luette est indemne. Pas de ganglions rétro-maxillaires, ni cervicaux.

La malade accuse de la dysphagie au moment de la déglutition.

Un prélèvement pour l'examen bactériologique est pratiqué au niveau de la fausse membrane et la réponse

du laboratoire parvenue le lendemain est : présence de bacilles de Klebs-Löffler.

Le 26 mars, première injection de 1/2 cc. d'anatoxine diphtérique, pratiquée dans la région fessière ; le soir du même jour, la température qui la veille était de 40°8 s'abaisse à 39°2.

Le 28 mars, deuxième injection intramusculaire d'anatoxine de 1 cc. qui n'est suivie par aucune réaction locale ou générale, bien au contraire la température continue à descendre en lysis et varie autour de 38°.

Le 29 mars, les fausses membranes ont disparu et l'éruption scarlatineuse pâlit et tend à s'effacer.

Les symptômes généraux ont grandement diminué d'intensité et par mesure de précaution, le 31 du même mois, on pratique la dernière injection d'anatoxine à la dose de 1 cc. 5.

A partir du 2 avril, l'apyrexie est complète et l'examen bactériologique du mucus rhino-pharyngé ne révèle plus l'existence de bacille de Löffler.

La desquamation s'installe et la malade sort guérie quelque temps après.

OBSERVATION VI

(inédite)

Diphtérie et Varicelle

Le 12 janvier 1927 est amené le soldat Ernest T., du 2^e génie, qui est admis salle Astruc, lit n° 7 ; ce malade entre pour une forte hyperthermie (39°5), céphalée, courbature générale et maux de gorge. Depuis l'avant-veille, ce malade s'est senti courbaturé et ne s'est pré-

senté à la visite régimentaire que le matin du jour de son admission; il a été dirigé sur l'hôpital avec le diagnostic: angine suspecte.

On ne relève rien d'intéressant dans les antécédents héréditaires ou personnels du malade, si ce n'est une rougeole en bas âge.

A l'examen, on constate que le pharynx est d'un rouge uniforme, mais il n'y a ni fausse membrane, ni adénopathie cervicale ou rétro-maxillaire.

Un prélèvement du mucus pharyngé est pratiqué et sans attendre les résultats du laboratoire, surtout à cause d'autres malades provenant du même régiment et atteints de diphtérie, on pratique une injection de 1/2 cc. d'anatoxine diphtérique.

Le laboratoire répond: « Pas de bacilles Loeffler à l'examen direct », mais la culture permet de constater des bacilles courts. La température s'abaisse jusqu'à 38°. Le surlendemain on pratique une seconde injection d'anatoxine, la température se maintient toujours aux environs de 38°.

Le quatrième jour, après la seconde injection, la température ne s'abaissant pas, on injecte 1 cc. 5 d'anatoxine.

Le soir du même jour, la température monte à 39°, le malade se plaint de céphalée, d'un état nauséux et son état général est beaucoup moins bon.

Le lendemain on a l'explication de cette élévation thermique par la sortie d'une éruption de varicelle assez abondante. Malgré la varicelle, on continue le traitement par l'anatoxine et cet homme reçoit encore, séparés par 3 jours d'intervalle, 1 cc. 5 d'anatoxine.

Un examen de laboratoire pratiqué le 6 février démontre que l'examen du mucus rhino-pharyngé ne contient plus de bacilles diphtériques. Le soldat sort de l'hôpital, guéri, le 15 février 1927, avec 25 jours de permission à titre de convalescence.

OBSERVATION VII

(inédite)

Paralysie velo-palatine post-diphtérique

La mère de la jeune Simone R... amène en consultation à l'Hôpital Suburbain, sa fillette, âgée de 5 ans, parce que, dit-elle, sa fille, depuis trois jours, parle d'une façon bizarre et, signe plus inquiétant, parce que le liquide ressort par le nez lorsque l'enfant boit; l'alimentation de ce fait est difficile, cependant les aliments solides sont mieux absorbés que les liquides.

La jeune R... est amenée le 10 avril 1926 pour le motif énuméré plus haut, mais la petite malade avait été hospitalisée au premier pavillon des contagieux, service de M. le professeur Ducamp, le 27 février 1926 pour angine diphtérique simple, confirmée bactériologiquement et pour laquelle il avait été institué un traitement sérothérapique curatif, consistant en injection de sérum antidiphtérique; l'enfant avait reçu en tout 150 cc. de sérum en cinq injections de 30 cc. chacune, séparées d'un intervalle variant de 24 heures à 3 jours. Ces injections avaient été du reste fort bien supportées, sans accidents sérieux et l'examen du laboratoire,

pratiqué le 28 mars, étant négatif au point de vue présence de bacilles de Loeffler, permet de faire sortir l'enfant à cette date.

La petite malade paraissait tout à fait rétablie et ce n'est que le 7 avril au matin que la mère s'aperçut des troubles de la parole.

A l'examen de la gorge, on constate que le voile du palais est pâle, pend inerte et soulevé par le courant d'air inspiratoire. On ne provoque pas par des chatouillements de la luette, des réflexes de défense.

Faisant absorber de l'eau devant nous, l'enfant en rendit une partie par le nez. En plus, il existe un certain degré de dysarthrie, la petite R... présentant du nasonnement manifeste.

On ne constate pas de troubles de sensibilité. L'olfaction et le goût ne sont en rien intéressés. Il y a cependant du côté pupillaire un certain degré de paresse à l'accommodation. On ne décèle rien d'anormal au point de vue moteur sensitif et sphinctérien. Les réflexes tendineux sont normaux et à part une céphalée inconstante, les signes subjectifs sont nuls. Le diagnostic de paralysie vélo-palatine s'impose et la nature diphtérique paraît certaine.

Vu l'intervalle écoulé depuis la dernière injection de sérum antidiphtérique et la date d'apparition de la paralysie vélo-palatine, il ne nous paraît pas possible, sans crainte d'accident anaphylactique, d'instituer un traitement sérothérapique intensif.

Hésitant à recourir à la voie intrarachidienne pour injecter par ce moyen du sérum antidiphtérique, ainsi que nous l'avions fait avec succès dans un cas analogue,

on institua chez la jeune Simone le traitement suivant : sulfate de strychnine à doses progressivement croissantes, le maximum étant de 5 milligrammes continué pendant 10 jours et surtout des injections intramusculaires d'anatoxine à doses progressivement croissantes commençant par 1/2 cc. et toutes les 48 heures une injection nouvelle de 1 cc., puis de 1 cc. 5 et enfin de 2 cc. d'anatoxine. Cette dernière répétée deux fois.

Dès la seconde injection d'anatoxine les troubles parésiques du voile du palais rétrocedent et après la quatrième injection, tous signes parétiques sont abolis.

Il est à remarquer que les injections d'anatoxine n'ont provoqué aucune réaction locale ou générale puisque ce traitement a été fait sans que l'hospitalisation ait été nécessaire ; la petite malade était en effet conduite par sa mère tous les deux jours à l'hôpital pour y recevoir les injections d'anatoxine à la suite desquelles l'enfant retournait chez elle.

OBSERVATION VIII

(inédite)

Diphtérie, tumeur blanche du genou et péricardite

Le 18 avril 1926, le jeune Etienne D..., âgé de 12 ans, entre dans le service des contagieux avec le diagnostic d'angine à fausse membrane probablement diphtérique.

Ce malade a été soigné dans le service de chirurgie infantile depuis plusieurs mois pour arthrite bacillaire du genou droit,

Antécédents héréditaires: père asthmatique et atteint de bronchite chronique — peut-être bacillose pulmonaire — a eu trois sœurs mortes en bas âge de gastro-entérite, un frère en bonne santé.

Antécédents personnels: aucune maladie à signaler dans l'enfance, mais aurait eu plusieurs traumatismes (chutes sur le genou droit).

A l'entrée, on constate, au niveau des amygdales, des fausses membranes d'un aspect blanc grisâtre et la luette elle-même est enrobée en doigt de gant par une fausse membrane; en essayant au moyen d'un tampon de détacher cet exsudat, on y parvient facilement mais une petite hémorragie est constatée après l'ablation de la fausse membrane.

Il existe une chaîne ganglionnaire cervicale peu marquée, pas de ganglion rétro-maxillaire. Il n'existe pas d'écoulement muco-purulent par le nez. La température rectale est 38°5. L'examen des divers appareils ne nous révèle rien d'anormal, si ce n'est toutefois le genou droit qui est globuleux, la peau tendue, violacée, amincie; il existe une flexion de la jambe sur la cuisse. A la palpation, on ne perçoit pas le choc rotulien, la rotule est bloquée sur les condyles fémoraux.

Tuméfaction fluctuante à la partie inférieure et interne de l'articulation du genou; il existe un point douloureux très net au niveau de l'articulation péronéo-tibiale droite. Les mouvements sont limités. Il existe de la péricardite peut-être avec léger degré d'épanchement. Les résultats de la radioscopie du cœur démontrent que: le cœur est légèrement arrondi, agrandi plus que normalement. Les battements sont conservés et la

mobilité par rapport au diaphragme et aux parois thoraciques n'est pas diminuée. Il semble qu'il y ait un très léger épanchement, sans adhérences. Les poumons ne présentent aucune lésion visible, quelques ganglions hilaires bilatéraux.

Les bruits du cœur sont assourdis et il existe de l'arythmie marquée, irrégulière. La percussion de la zone précordiale permet de constater l'augmentation de l'aire cardiaque, la matité descend jusqu'à trois travers de doigt au-dessous de la pointe.

Le jour de l'entrée, un prélèvement d'une fausse membrane est pratiqué et le laboratoire de bactériologie répond le lendemain: présence de bacilles de Löffler moyens.

On pratique aussitôt une première injection d'anatoxine diphtérique de l'Institut Pasteur à la dose de un tiers de centimètre cube dans la masse musculaire de la face antéro-externe de la cuisse. La température ne subit pas d'élévation importante. Pas de réaction locale au siège d'injection.

Vu l'état du cœur, une médication toni-cardiaque est instituée; on pratique de la révulsion sur la région précordiale et l'enfant reçoit en injection intraveineuse un quart puis un demi milligramme d'ouabaine Arnaud.

Cette médication toni-cardiaque est continuée durant une dizaine de jours.

Une seconde injection d'anatoxine diphtérique est pratiquée le 21 avril: pas de réaction thermique, la température s'abaisse et tombe aux environs de 37°5. Le 22 avril les fausses membranes se détachent et la gorge offre un aspect vernissé d'un rouge uniforme.

Le 24, nouvelle injection d'un centimètre cube et demi d'anatoxine, pratiquée suivant la technique du début. Un examen bactériologique pratiqué le 29 avril ne montre plus de bacilles de Lœffler et la culture du frot-tis de gorge sur sérum coagulé est stérile. Le jeune D... est donc considéré cliniquement et bactériologiquement comme guéri et renvoyé dans le service de chirurgie infantile où il était primitivement.

Les renseignements dus à l'amabilité de M. le docteur Guibal, chef de clinique de chirurgie infantile, nous ont permis de savoir que le jeune D..., après son retour dans le service de chirurgie, a vu son affection s'améliorer jusqu'à la guérison. Mais, au mois de juillet 1926, plusieurs fistules se produisirent au niveau de l'articulation atteinte d'arthrite et à la fin décembre il existait une infiltration des tissus remontant jusqu'au tiers inférieur de la cuisse.

En janvier 1927, l'infiltration remonte jusqu'à la racine de la cuisse; l'état général est déficient; la température s'élève et on se résout à l'amputation de la cuisse, qui est pratiquée le 14 janvier à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen. Les tissus sont infiltrés de pus, la cavité médullaire du fémur en contient aussi en abondance, on ne suture pas la masse musculaire et on place un drain.

Les suites opératoires sont bonnes, l'état général se relève, mais le 24 février apparaît un abcès ganglionnaire dans la région inguinale droite qui se fistulise malgré la ponction suivie d'injection modificatrice.

OBSERVATION IX

(inédite)

Diphthérie et Ostéomyélite

La jeune Marie N..., âgée de 13 ans, vient du service de chirurgie infantile, et est admise dans le pavillon des contagieux de l'Hôpital Suburbain, le 6 mars 1926, avec le diagnostic d'angine à fausse membrane.

Cette fillette était en traitement dans le service de M. le professeur Massabuau, où elle avait été opérée d'ostéomyélite du tibia droit le 2 avril 1925.

A l'entrée, la plaie opératoire n'était pas complètement cicatrisée, et un pansement journalier était encore nécessaire.

L'examen de la gorge révèle l'existence, au niveau de l'amygdale gauche, d'une fausse membrane blanchâtre tapissant l'amygdale, la loge amygdalienne et débordant jusqu'au niveau de la luette.

Pas de ganglions décelables dans la région du cou et de l'angle de la mâchoire. Le reste du pharynx est rouge, congestionné. La température est peu élevée, 38°. Les seuls signes subjectifs accusés par la petite malade sont une légère dysphagie et de l'inappétence. L'examen du frottis de la gorge montre la présence de bacilles de Lœffler à l'examen direct et la culture sur le sérum coagulé confirme le premier résultat.

On institue aussitôt le traitement par l'anatoxine diphthérique 1 cc. en injection intra-musculaire; 48 heures après, la fièvre est complètement tombée, la gorge se déterge et il ne persiste plus qu'une rougeur diffuse.

Par mesure de prudence, on fait une seconde injection de 2 cc. d'anatoxine, tout aussi bien supportée que la première, c'est-à-dire qu'il n'y a aucune réaction locale ou générale.

Un examen du mucus rhino-pharyngien est négatif. Se basant sur ce résultat de laboratoire, l'enfant est renvoyée dans le service d'où elle était venue, afin qu'on puisse lui faire plus facilement les pansements au niveau de la plaie tibiale.

Le 27 mai, la malade entre à nouveau dans le service des contagieux pour diphtérie de la plaie opératoire du foyer d'ostéomyélite du tibia droit.

En effet, l'examen de la plaie montre que cette dernière est recouverte d'un enduit blanc grisâtre, rapelant une fausse membrane diphtérique.

On arrive assez facilement, au moyen d'une pince, à détacher cet enduit qui laisse après ablation une surface saineuse de mauvais aspect.

Cette fausse membrane se reproduit rapidement. Il existe des ganglions en pléiade au niveau du pli de l'aîne droit. La température s'est élevée vers les 39° depuis 24 heures. L'examen bactériologique du prélèvement fait au niveau de la plaie opératoire révèle : « Bacilles de Loeffler associés au staphylocoque. »

On institue un traitement général consistant en la reprise des injections d'anatoxine diphtérique intramusculaire, toutes les 48 heures, à dose progressivement croissant en commençant par 1/2 cc. et en continuant jusqu'à 2 cc., c'est-à-dire l'ampoule entière.

Le traitement local consiste en des applications de teinture d'iode (badigeonnages) et à l'exposition au

soleil de la région tibiale. Il est à noter que malgré une interruption d'injection d'anatoxine de 20 jours, la reprise du traitement n'amène aucun shock, bien au contraire, dès la troisième injection d'anatoxine, la température qui était de 39°, retombe rapidement à la normale.

L'état général s'améliore avec la reprise de l'alimentation, on prélève à diverses reprises, par un grattage superficiel, de la sérosité au niveau de la plaie ostéomyélique, car il est à constater que, dès la troisième injection, c'est-à-dire après 1 cc. 5, les fausses membranes de la plaie avaient complètement disparu ainsi du reste que l'adénopathie inguinale. L'examen bactériologique répond à cinq reprises différentes à près de cinq jours d'intervalle: « Présence de bacilles de Lœffler ».

Constatant la grande difficulté de stériliser la plaie, on préconise, après attouchement de la plaie à la teinture d'iode, des pansements humides, renouvelés deux fois par jour, avec l'anatoxine diphtérique.

La jeune Marie N... n'a jamais témoigné une sensation douloureuse au moment du pansement.

Localement, l'anatoxine a été parfaitement bien tolérée. Ce n'est qu'après un mois de pansements à l'anatoxine qu'enfin trois examens successifs de laboratoire permirent d'affirmer la guérison bactériologique de la diphtérie du foyer d'ostéomyélite. A ce moment la malade retourne dans le service de chirurgie infantile d'où elle était venue.

OBSERVATION X

(inédite)

Diphthérie et Bronchite grippale

Le soldat Germain O..., du 81^e R. I., 2^e C. M., est admis à l'hôpital, service des contagieux, le 14 décembre 1926.

Le diagnostic d'entrée est « angine et bronchite ».

Les antécédents personnels font connaître que ce jeune soldat a eu la coqueluche et la rougeole en bas âge.

Le jour de l'arrivée à l'hôpital, la température est 38°4, le malade se plaint d'une légère dysphagie et de courbature générale.

L'examen de la gorge montre que l'amygdale droite présente une fausse membrane grisâtre, de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes, le restant de la gorge est rouge.

Il existe un ganglion rétro-maxillaire droit de la grosseur d'un pois. La pression extérieure de la région amygdalienne révèle une douleur vive irradiant vers l'oreille.

L'examen des divers appareils ne montre aucun état pathologique; il est à noter cependant quelques ronchus et sibilants disséminés sur toute la hauteur des poumons. Le diagnostic clinique d'angine diphthérique est porté et l'on institue le traitement par l'anatoxine, 3/4 de cc., injectés dans la région fessière gauche. L'injection n'est pas douloureuse et la température le lendemain soir s'est abaissée de 1 degré.

L'examen bactériologique d'un frottis permet au laboratoire militaire de trouver, à l'examen direct, des bacilles diphtériques. L'évolution de la maladie est normale, c'est-à-dire que la température s'abaisse et se maintient aux environs de 37°, la fausse membrane se détache spontanément au bout de 48 heures.

Le 20 décembre, on pratique une nouvelle injection de 1 cc. d'anatoxine qui ne s'accompagne d'aucune réaction locale ou générale. Le 23, brusquement la température s'élève à 38°2, une nouvelle injection de 1 cc. 5 d'anatoxine est faite, qui a pour résultat d'amener la température à 38°. On fait un prélèvement par frottis de la gorge et le résultat, tant à l'examen direct qu'à l'ensemencement sur sérum coagulé, est négatif. Cependant la température, après s'être abaissée à 37°2 remonte progressivement et atteint 40°, décrivant ainsi le V grippal classique. Les seuls signes cliniques constatés sont des signes de bronchite légère. On prescrit alors une potion à l'antipyrine et la révulsion thoracique.

La température redescend en lysis et le 30 décembre le soldat O... est sortant de l'hôpital avec un mois de convalescence, guéri d'angine diphtérique et de grippe.

OBSERVATION XI

(inédite)

Diphtérie et Entérite

Le 31 décembre 1926, le sapeur Pierre G... de la 5^e compagnie du 2^e génie, est admis à l'Hôpital Suburbain (service contagieux militaire), pour hyperthermie (40°)

courbature générale et symptômes gastro-intestinaux, consistant en diarrhée abondante et fétide. L'état général paraît assez gravement atteint. L'état actuel était précédé de quelques prodromes remontant à une huitaine de jours et consistant en anorexie, état saburral des voies digestives et céphalée. Pas d'épistaxis, ni de vomissements.

On ne retrouve dans les antécédents du jeune homme qu'une gastro-entérite dans l'enfance, une rougeole à l'âge de 4 ans.

A l'entrée, on constate à l'examen que G... est porteur d'une angine à fausse membrane localisée au niveau des amygdales, mais débordant largement la loge amygdalienne, arrivant jusqu'à la luette, qui est enrobée elle-même par une fausse membrane.

La réaction ganglionnaire est minime, un prélèvement pratiqué au niveau de l'exsudat est envoyé au laboratoire de bactériologie et l'examen direct du frottis montre la présence de bacilles diphtériques.

On institue un traitement par l'anatoxine $\frac{3}{4}$ de cc. qui ramène la température le 2 janvier à $37^{\circ}8$. Cependant à cette date on fait une seconde injection de 1 cc. d'anatoxine diphtérique, la température s'élève et atteint, le 3 janvier, 40° .

L'état local s'est amélioré, les fausses membranes ont diminué et il ne persiste au niveau de l'amygdale droite qu'une fausse membrane de la dimension d'une pièce de 50 centimes.

L'état général ne s'étant guère amélioré et la diarrhée persistant, on fait une hémoculture en bouillon et en milieu de Tribondeau, qui restent négatives.

Le 6 janvier, on refait un centimètre cube d'anatoxine, l'état général s'améliore, l'hyperthermie baisse pour se maintenir aux environs de 38°. Localement, il ne persiste que la rougeur diffuse du pharynx.

Le 10, un frottis est fait et révèle la présence de bacilles de Lœffler. Afin de hâter la guérison, on pratique alors une injection de sérum d'antitoxine de l'Institut Pasteur à 8000 unités.

Le 14 janvier on fait à nouveau 2 cc. d'anatoxine diphtérique, le 18 un prélèvement pratiqué fait encore constater des bacilles diphtériques. Une nouvelle injection de sérum désalbuminé de l'Institut Pasteur de 8.000 unités antitoxiques est faite.

Le 20 janvier une dernière injection de 2 cc. d'anatoxine est pratiquée.

Le 24 janvier, un premier prélèvement du mucus rhino-pharyngé ne permet pas de retrouver à l'examen direct des bacilles de Lœffler, l'ensemencement est négatif. L'état général s'est amélioré bien que le sujet soit très amaigri et que persiste une diarrhée surtout post-prandiale. On traite cette entérite par les moyens usuels: sous-nitrate de bismuth et comprimés de lactéol.

L'examen des selles ne permet pas d'expliquer cet état dysentérique, qui persiste jusqu'à la sortie de l'hôpital qui a lieu le 4 février 1927.

Le malade sort avec 45 jours de convalescence présentant encore un état général déficient et de l'entérite.

OBSERVATION XII

(inédite)

Diphthérie et Anatoxinothérapie prolongée

Le 3 mai 1926, le nommé Bernard C... est envoyé de l'Ecole des Mutilés, avec le diagnostic d'angine à fausse membrane, à l'Hôpital Suburbain où il est admis au premier pavillon des contagieux.

Dans l'anamnèse, on ne retrouve aucune affection grave et C... suit, à l'Ecole des Mutilés, les cours d'apprentissage de comptabilité, ayant été blessé au membre inférieur droit par un éclat d'obus qui a entraîné une impotence fonctionnelle considérable par suite d'une lésion du tibia postérieur et d'une fracture comminutive du calcanéum.

A l'examen, le sujet se présente avec une température de 38°5. L'affection remonterait à deux jours auparavant et aurait débuté par de l'hyperthermie, de la céphalée et un certain degré de dysphagie. Les signes du début persistent et se sont même aggravés, la dysphagie est intense, la déglutition des liquides est douloureuse. Il existe une légère tachycardie, 110 pulsations à la minute. L'examen des divers appareils ne révèle rien d'anormal. La gorge présente une fausse membrane blanc-grisâtre de la grandeur d'une pièce de deux francs, siégeant au niveau de l'amygdale droite.

Légère réaction ganglionnaire cervicale, pas de ganglions rétro-maxillaires, le reste de la muqueuse pharyngée est rouge, congestionné. L'haleine est fétide.

Au moyen d'un tampon monté on détache assez facilement la fausse membrane qui laisse une surface saignante au niveau de l'amygdale sous-jacente.

L'examen bactériologique permet de trouver au niveau de la fausse membrane prélevée, des bacilles diphtériques de moyenne grandeur, à l'examen direct.

Le jour de l'entrée, on pratique une injection intramusculaire dans la région fessière gauche de 1/2 cc. d'anatoxine diphtérique de l'Institut Pasteur. La température s'élève le soir même de 1° et atteint 39°5.

Le 5 mai une nouvelle injection de 1 cc. d'anatoxine est faite à nouveau. La réaction thermique est moins élevée que la première.

Le 6, l'état général commence à s'améliorer et la fausse membrane qui s'était reformée jusque là prend un aspect gaufré et s'élimine spontanément le 6 mai, date où une injection de 2 cc. d'anatoxine est pratiquée. Le 8 une nouvelle injection d'anatoxine est faite. Un prélèvement pratiqué à cette date montre que le mucus rhino-pharyngé contient encore des bacilles de Lœffler.

Le 10, 2 cc. d'anatoxine sont injectés et comme lors des injections précédentes, la température s'élève le soir et atteint 39° pour redescendre le lendemain.

Le 12, on continue le traitement par 2 cc. d'anatoxine. Le 16 un prélèvement est pratiqué au niveau du pharynx et l'on ne constate plus de bacilles diphtériques à l'examen direct. L'ensemencement sur sérum coagulé permet, au bout de 24 heures, de constater la présence de bacilles de Lœffler courts.

Les 17 et 19 mai, deux nouvelles injections d'ana-

toxine suivant le procédé habituel sont faites. Légère réaction thermique à chacune. Le malade se sent mieux a repris des forces et commence à s'alimenter avec plaisir. L'examen de la gorge ne révèle plus de rougeur, l'adénite cervicale a complètement rétrocedé.

Le 21, un frottis de mucosité rhino-pharyngée ne révèle pas la présence de bacilles diphtériques, l'ensemencement reste stérile.

Bernard C... sort, le 25 mai, après un deuxième prélèvement négatif.

OBSERVATION XIII

(inénite)

Diphtérie et accidents sériques

Pierre G..., âgé de 18 ans, élève instituteur à l'Ecole Normale de Montpellier entre, le 16 février 1926, au premier pavillon des contagieux où il est admis, lit n° 7, avec le diagnostic d'angine diphtérique. Ce jeune homme était traité à l'infirmerie de l'Ecole Normale depuis le 10 février pour oreillons.

Les antécédents personnels du malade font connaître qu'il était atteint d'une rougeole à l'âge de 7 ans et qu'il était sujet à des angines pultacées fréquentes chaque hiver. G... se plaint, à l'entrée, de troubles généraux consistant en céphalée, anorexie, état nauséux, courbature générale et asthénie marquée. La température est 38°3.

L'examen de la gorge montre la présence d'une plaque blanc-jaunâtre, située sur le pilier antérieur de la

loge amygdalienne gauche, s'étendant sur la partie antérieure de la luette. Il existe sur la paroi postérieure du pharynx des traînées blanchâtres au nombre de 3. La réaction ganglionnaire est minime, cependant la palpation permet de percevoir de petits ganglions indolores, bilatéraux, siégeant au niveau de la chaîne carotidienne, pas de ganglions rétro-maxillaires. Il existe de la tachycardie, le pouls est à 110, la tension artérielle est faible 11-5.

L'examen des autres appareils ne révèle rien d'anormal, le gonflement parotidien a disparu.

Le diagnostic clinique s'impose; on se trouve bien en présence d'une angine diphtérique. Pour plus de sécurité, un prélèvement est fait au niveau de la fausse membrane et le frottis envoyé pour examen bactériologique. Le laboratoire, 24 heures après, confirme le diagnostic clinique et révèle la présence de bacilles de Klebs-Löffler.

Du 16 au 24 février, régulièrement chaque matin, le malade est soumis à une injection de sérum antidiphtérique de 50 cc. Ce qui lui fait en tout 450 cc. Le 24, les fausses membranes ont disparu, ainsi que la légère adénopathie mais il persiste toujours, au niveau de la paroi postérieure du pharynx, les traînées blanchâtres du début. On continue alors le traitement sérothérapique et en deux jours le malade reçoit 70 cc. de sérum.

A ce moment, la température s'élève, le sujet se plaint, est agité, pouls à 140. Les articulations sont douloureuses, gonflées. Le 27 apparaît une éruption sérique à caractère scarlatiniforme siégeant surtout au niveau des membres inférieurs et des fesses. Les dou-

leurs rhumatismales se sont accrues, rendant tout mouvement impossible; ce sont surtout les articulations des poignets et des genoux qui paraissent les plus atteintes. La température est à 39°. Les accidents sériques empêchent la continuation de tout traitement sérothérapique et l'on prescrit un milligramme d'adrénaline, 4 grammes de chlorure de calcium et 1 gramme d'aspirine *pro die*.

L'examen de la gorge montre qu'il existe toujours les traînées blanchâtres de la paroi pharyngienne postérieure et un prélèvement fait à ce niveau montre qu'il y persiste des bacilles de Loeffler. Des troubles gastro-intestinaux s'installent, caractérisés par une langue saburrale, des vomissements presque incoercibles, empêchant pendant 48 heures toute alimentation; une diarrhée fétide, assez abondante, coexistait avec les vomissements; cependant la température était redescendue et oscillait aux environs de 38°. De la glace par la bouche et une potion à l'eau chloroformée eurent raison de cet état gastro-intestinal.

Comme les injections de sérum n'étaient plus supportées, on prescrivit des gargarismes au sérum antidiphthérique ainsi que des pulvérisations de sérum desséché dans le rhino-pharynx. On pratiqua des attouchements à la glycérine iodée au niveau des traînées blanchâtres persistantes.

Malgré ces traitements, l'examen bactériologique montrait toujours des bacilles de Loeffler dans les frotis successifs. On essaya alors des gargarismes quatre fois par jour, 15 centigr. de néosalvarsan. Cette médication, pas plus que les antérieures, n'amena la disparition des bacilles,

Le 16 mars, l'état général s'est amélioré, les troubles gastro-intestinaux ont disparu, le sujet se sent mieux. Cependant un prélèvement effectué au niveau du rhinopharynx montre la présence des bacilles de Lœffler. En présence de la persistance des bacilles et devant l'impossibilité de reprendre la médication sérique, on se décide à tenter le traitement par l'anatoxine diphtérique de l'Institut Pasteur.

Le 19 mars, une première injection de 1/2 cc. d'anatoxine est pratiquée dans la région fessière droite. L'injection est indolore, mais le soir la température qui était normale, s'élève à 38°3 pour retomber le lendemain matin à 37°.

Le 20, le sujet présente une épistaxis assez abondante et se plaint de douleurs localisées au niveau de la nuque et d'une sensation de picotement au niveau de la gorge.

De l'insomnie s'est installée du 19 au 23, date à laquelle une nouvelle injection de 1 cc. d'anatoxine est pratiquée à nouveau. Cette injection est mieux tolérée que la première; pas de température, ni de douleur.

Le 28 mars, dernière injection d'anatoxine de 2 cc., faite au moment d'un prélèvement des mucosités rhinopharyngées. Il est à remarquer que, depuis la seconde injection d'anatoxine, les traînées blanchâtres du pharynx qui persistaient depuis le début avaient disparu.

Le prélèvement du 28 mars ne permet plus de retrouver à l'examen direct, ou par ensemencement, de bacilles de Lœffler.

Le malade sort guéri le 5 avril 1926.

OBSERVATION XIV

(inédite)

Anatoxine par voie intraveineuse

Le soldat André D..., du 2^e génie, est admis à l'Hôpital Suburbain, pavillon des contagieux, avec le diagnostic d'angine à fausse membrane, le 15 juin 1927.

L'examen de la gorge permet de constater un enduit blanchâtre, tapissant les deux amygdales, réaction ganglionnaire minime, seul un ganglion rétro-maxillaire droit, mobile, peu douloureux à la pression, est perçu. L'état général est bon, malgré une forte hyperthermie 39°5.

En attendant le résultat du prélèvement, fait au niveau des amygdales, on pratique une injection intraveineuse de 1/4 de cc. d'anatoxine, très bien supportée au moment de l'injection.

Le lendemain, la température s'est abaissée à 38°, la céphalée et la courbature générale dont se plaignait le malade, ainsi que la dysphagie; qui ne permettait qu'une alimentation liquide, ont disparu. Le laboratoire répond: « Pas vu de bacilles diphtériques à l'examen direct ».

Malgré ce résultat négatif 48 heures après la première injection on pratique une deuxième injection intraveineuse de 1/2 cc. d'anatoxine. Le soir de l'injection élévation thermique (39°), une goutte de liquide ayant fusé à la fin de l'injection dans le tissu cellulaire

sous-cutané, pendant trois jours une vive rougeur persiste au lieu de l'injection, rougeur qui rétrocede sous l'influence de pansements humides chauds.

Depuis le 20 juin, la gorge est nettoyée, et en présence de la négativité de l'ensemencement sur sérum coagulé sur lequel a poussé du streptocoque, on ne continue pas les injections d'anatoxine.

Le malade sort guéri au début de juillet.

CONCLUSION

De l'étude qui précède il nous paraît possible de tirer les conclusions suivantes :

Grâce à l'anatoxine de Ramon le clinicien a entre ses mains un nouveau moyen thérapeutique actif du traitement de la diphtérie confirmée, qui ne doit pas cependant détrôner le traitement sérothérapique mais qui, dans certains cas, peut le supplanter. L'anatoxine ne servira donc plus seulement pour la vaccinothérapie préventive, mais doit être employée comme moyen curateur ; son emploi met à l'abri des accidents sérieux si fréquents.

La technique est des plus simples : une injection à dose progressivement croissante d'anatoxine est pratiquée dans la masse musculaire de la fesse en commençant par 1/4 de cc., en augmentant d'un 1/2 cc., jusqu'à injecter l'ampoule entière, soit 2 cc.

Les injections sont espacées de 48 heures environ et trois à quatre injections sont habituellement suffisantes ; on peut, du reste, dépasser largement cette dose, sans inconvénient.

On constate parfois une légère élévation thermique, quelques heures après l'injection, sans gravité aucune, ou de la rougeur au lieu de l'injection.

L'anatoxine employée est celle délivrée par l'Institut Pasteur de Paris.

L'anatoxinothérapie peut être employée chez les porteurs sains de germes à titre préventif, chez les sujets présentant une diphtérie de moyenne intensité (obs. I), ainsi que chez les femmes gravides (obs. II), dans le croup chez le nourrisson (obs. III), dans la diphtérie associée à la rougeole (obs. IV), à la scarlatine (obs. V), à la varicelle (obs. VI). L'anatoxine nous a donné un excellent résultat dans le traitement de la paralysie vélo-palatine diphtérique (obs. VII).

Chez les sujets anémiés, tuberculeux (obs. VIII), ou présentant une affection chirurgicale (obs. IX), ou une infection générale (obs. X et XI); l'emploi de l'anatoxine s'est révélé efficace et n'a entraîné aucune complication.

On peut pratiquer des injections rapprochées (obs. XII) ou continuer le traitement après la sérothérapie mal supportée ou inefficace (obs. XIII). En recourant à la voie intraveineuse (obs. XIV), il est peut-être possible d'accélérer l'action du médicament.

L'anatoxine est complètement dépourvue de toxicité, ainsi que Ramon l'a démontré, opinion confirmée par le docteur Jarry, médecin major chargé du laboratoire de bactériologie militaire du 16^e C. A., qui a pu injecter en plein ventricule cardiaque d'un cobaye 1 cc. d'anatoxine, sans aucun inconvénient pour l'animal.

Il serait intéressant de rechercher, en se basant pour cela sur l'épreuve de Schick, si la voie intraveineuse ne permettrait pas d'obtenir plus rapidement l'immunisation préventive des sujets vaccinés. Il nous paraît pré-

férable, bien que nous l'ayons employé sans aucun inconvénient, de ne pas associer le sérum antidiphtérique à l'anatoxine.

Le sérum apportant des anticorps préformés, l'organisme ne réagira pas ou réagira mal à l'anatoxine lorsqu'on pratique les deux traitements simultanément.

Enfin l'anatoxine doit être rejetée quand on se trouve en présence d'une diphtérie hypertoxique, ou de croup avec asphyxie menaçante; en effet, dans les formes malignes, allergiques, le malade ne peut pas créer d'anticorps et la seule chance de salut est dans l'emploi de la sérothérapie antidiphtérique à dose massive, par voie sous-cutanée, intraveineuse ou en associant ces deux voies.

L'anatoxine ne contreindique pas l'emploi des autres moyens thérapeutiques usuels, tels que l'attouchement des fausses membranes avec un collutoire iodo-ioduré, des gargarismes antiseptiques, des pulvérisations de sérum antidiphtérique desséché.

L'état général doit être surveillé, en portant une attention particulière au cœur et aux surrénales.

Grâce à l'anatoxine on ne constate plus l'albuminurie survenant le dixième ou douzième jour et que les auteurs croient pouvoir attribuer à l'élimination par le rein des albumines hétérogènes du sérum de cheval; du reste, dans les cas par nous observés, nous n'avons pas ainsi que l'indique Veill-Hallé, une proportion de 60 p. 100 d'albuminuriques; cette si forte proportion de sujets albuminuriques peut s'expliquer en partie par le traitement sérique.

L'arsenal thérapeutique contre la diphtérie se trouve

accru d'une façon sensible par la découverte si importante de Ramon et l'anatoxinothérapie doit prendre un bon rang dans cet arsenal.

L'injection d'anatoxine est efficace, sans risque aucun, et crée chez les malades une immunité active de beaucoup plus longue durée que celle donnée par le sérum antidiphtérique. A ce dernier procédé reste cependant les formes hypermalignes ou les cas de croup dans lesquels l'asphyxie menaçante oblige le praticien à appliquer un traitement rapide.

BIBLIOGRAPHIE

- AVIRAGNET, VEIL, HALLÉ, MARIE (P.). — Prophylaxie de la diphtérie; Méthodes; Applications. *L'Hôpital*, juin 1921.
- BACHMANN et DE LA BARRERA. — Vaccin antidiphtérique. C. R. Soc. Biol., 1922, t. 87, p. 1044.
- Résultats de la vaccination antidiphtérique chez l'homme. C. R. S. Biol., 1923, t. 89, p. 741.
- BARIKIN (W.), KULIKOW (W.). — Ueber das Diphterie Anatoxin und Toxin. *Ztschr. f. Immunitatsforsch. exper. Therap. Iena*, 1926, t. 96, p. 456-463.
- BAZAN. — Réaction de Schick y vaccination antidifterica. (Communication previa). *Rev. Soc. de Hig. y Microbiol.*, Buenos-Aires, 1926, 13-16.
- BILLARD (G.). — Pouvoir anatoxique (in vitro et in vivo) des eaux de Saint-Nectaire sur la toxine diphtérique. C. R. Soc. de Biol., Paris, 1926, XCV-74.
- BEUTTER. — La vaccination contre la diphtérie. *Loire Méd.*, St-Etienne, 1925, 39, 481-489.
- BOUCHET. — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. *Montpellier Méd.*, 1926, XVIII, 145, 178-199.
- BROKMAN et SPAROW. — Recherches exp. sur l'immunité antidiphtérique, immunisation passive. C. R. Soc. Biol., 1925, t. 93, p. 371.
- DALSACE (J.). — Phénomène d'Arthus succédant à une première injection d'anatoxine diphtérique; détermination d'une anaphylaxie. C. R. S. de Biol., Paris, 1926, XCIV, 1719.
- DARRÉ, LOISEAU et LAFFAILLE. — Hypersensibilité de convalescents de diphtérie à l'anatoxine diphtérique. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1924, 48 (2), p. 1137.
- De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique (rech. chimique et sérologique). Soc. Méd. Hôp. Paris, 1924, t. 48 (1), p. 729.
- Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1925, p. 568.

- DECAMPS (N.). — Considérations cliniques et expérimentales sur l'anatoxine diphtérique. *Arch. internat. de méd. expér.*, Liège, 1925-1926, II, 147-190.
- D'HOUR. — Contribution à l'étude de la vaccination antidiphtérique. Paris, 1925, 79 p. 8°.
- DUJARDIN, BEAUMES et MALHERBE. — Traitement de l'ozène par l'anatoxine diphtérique. *Bull. Inst. Pasteur*, 1924, p. 802 et *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 90, p. 459.
- DURAND. — Action du formol sur quelques microbes toxiques. *C. R. Soc. Biol.*, 92, p. 159.
- ETCHEGION (E.). — Immunization antidifterica par la anatoxina. *Semana med.* Buenos-Aires, 1924, 31, 2-58-461.
- HAUDIN (C.). — Deux expériences en grand de vaccination contre la diphtérie par l'anatoxine. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 1926, 3^e s., I, 691.
- GEORGE (R.). — Immunization against diphteria with diphteria toxoid anatoxin Ramon. *Rub. Health I.* Toronto, 1925-26, XVII, 62-64.
- GLENNY (A.-T.). — The principles of immunity applied to protective inoculation against diphteria. *J. Hyg. Cambridge*, 1925-26, XXII, 301-320.
- Kopkins Barbara et Pope C.-G. Iwither notes on modification of diphteria toxin by formaldehyde. *Journ. Path. et Bact.* Edinb., 1924, XXVII, 261-270.
- GRINBERG. — La vaccinothérapie. Paris, 1924, A. Maloine et fils, 50 p. 8°.
- HARVIER (P.) et REQUIN (J.). — Essai d'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine en milieu scolaire. *Paris méd.*, 1926, t. IX, 456-60.
- ICHOK (G.). — Vers la prophylaxie sociale de la diphtérie. *Progrès méd.*, Paris, 1926, XVI, 759-763.
- ISABOLINSKY (M.) et GITOWITSCH (W.). — Sur Frage uber die antigenen bigens chauffen des Antitoxins nach Ramon. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. und exper. Therap.* Iena, 1926, 47, 497-504.
- KASSANDROW (N.) et RAGACHEVRKAYA (M.-A.). — Changes of the leucocytes in children in Schick's reaction and active immunisation against diphteria. *Mosk. Med. Journ.*, 1925, V, p. 9, 7-13.
- LEREBoullet, BOULANGER-PILET et LELONG (Gomnay). — Les résultats de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 1921, 683-689.

- L'anatoxi-réaction de Zœller chez l'enfant. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 1924, t. 48, 1378-1383.
- LEREBoullet et JOANNON. — Immunisation spontanée en milieu hospitalier. *Paris médical*, 1924, t. 53 (2), partie médicale (2), p. 325-330.
- Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine diphtérique; Allergie et réactions locales. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1924, t. 48 (2), p. 1123.
- L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie. *S. de méd. de Paris*, 1925, XLIV, 875-877.
- Mécanisme de l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. *Paris méd.*, 1924, t. 53 (2), partie méd., p. 533.
- Durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1925, t. 42, p. 773.
- LEREBoullet et MARIE. — Réaction de Schick et prophylaxie de la diphtérie. *Soc. méd. hôp., Paris*, t. 45, p. 460, 1921.
- LEREBoullet (P.). — Les idées nouvelles sur le traitement et la prophylaxie de la diphtérie. *Paris méd.*, 1925, XVII, 289-296.
- Le traitement de la diphtérie de Bretonneau à nos jours. *Progrès méd.*, Paris, 1925, XV, 194-205.
- Action des mélanges neutralisés d'antitoxine et d'anatoxine diphtérique sur l'infection diphtérique expérimentale. *Comp. rendus Soc. de biol., Paris*, 1925, XCIII, 261.
- LESNÉ. — A propos de la séroprévention et de la sérothérapie antidiphtérique par l'antitoxine purifiée de l'Institut Pasteur et de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1926, 3^e s., V, 689.
- MARCHAND (Julien). — L'anatoxi-réaction de Zœller dans la diphtérie. *Paris*, 1925, 60 p. 8°.
- MARIE (P.). — La vaccination antidiphtérique. *Presse médicale*, 1925, XXXIII, p. 266-270.
- MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE. — Essais d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1925, t. 49, p. 885.
- Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventoirs ou sanatoriums contaminés. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1926, 746-761.

- MARTIN (L.). — Sur l'immunisation antidiphtérique avec l'anatoxine. *Bull. et mém.*, 1927, t. 91, p. 523.
- NASSO. — Tentativi di immunizzazione antidifterica con l'anatossino di Ramon. *Pedatria Riv. Napoli*, 1925, XXXIII, 1312-1316.
- NELIS. — Recherches sur la vaccination antidiphtérique. C. R. Soc. Biologie, 1925, t. 92, p. 1114.
- Action de l'ozone sur la toxine diphtérique. Comptes rendus de la Soc. de Biol. Paris, 1926, XCIV, 139-141.
- Nouvelles recherches sur la vaccination antidiphtérique. Comptes rendus Soc. de Biol. Paris, 1926, XCIV, 142-144.
- NELIS et HENSEVAL. — Recherches sur la vaccination antidiphtérique à l'aide de l'anatoxine. C. R. Soc. Biol., 1924, t. 91, p. 902.
- NICOLLE, CEZARI et DEBAUME. — Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1920, t. 36. Premier mémoire: sérums antisérums, p. 149; deuxième mémoire: sérums antitoxiques, p. 596; troisième mémoire: sérums anticellulaires, p. 709.
- Remarques sur le titrage des sérums thérapeutiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1922, p. 747.
- PARISOT (Jacques) et SIMONIA (Pierre). — Les vaccins et la pratique de la vaccinothérapie. Paris, 1925, A. Maloine et fils, 322 p. 12°.
- PICO (C.-E.). — Immunisation antidiphtérique au moyen de l'anatoxine toxoides et des vaccins bactériens. C. R. Soc. de Biol. Paris, 1925, XCII, 899-901.
- Immunization antidifterica mediante anatoxina toxoides y vacinas bacteriana influenza de la anatoxina sobre la infection difterica experimental. *Rev. Assoc. méd. Argent.* Buenos Aires, 1924, XXXVII. Soc. de Biol., 572-599.
- Action de mélanges neutralisés d'antitoxine et d'anatoxine diphtériques sur l'infection diphtérique expérimentale. C. R. Soc. Biol., 1925, t. 93, p. 261.
- PERIVIER (Etienne). — De l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. Paris, 1925, 115 p. 1 ch. 8.
- PONCE DE LEON (M.). — La vaccination antidifterica por la anatoxina. *Bol. d. Cons. nac. de Hyg.* Montevideo, 1925, XX, 821-842.
- POTTER (De). — La vaccination antidiphtérique à l'aide de la toxine chauffée. Comptes rend. Soc. de biol. Paris, 1924, t. 91, 895-898.

PINCHERIE (M.) et BAGNACI (C.). — Reazioni intra dermiche e primi tentativi di immunizzazione attiva con l'anatossina difterica. All. d. r. Accord. de fisiocrit in Siena 1925 (1926), q. s. XVII, 197-99.

RAMON. — La floculation dans le mélange de toxines et de sérum antidiphthériques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, t. 37, p. 1001.

— Sur la toxine et l'anatoxine diphthérique. Pouvoir floculant et propriétés immunisantes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, t. 38, p. 1.

— Sur les propriétés de l'anatoxine diphthérique. C. R. Ac. Sc. 1924, t. 179, p. 422-425.

— Sur l'apparition des anticorps. C. R. Ac. Sc., 1924, p. 485.

— Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphthérique rendue atoxique (anatoxine). C. R. Ac. Sc., 1923, t. 177, p. 1328.

— Floculation dans un mélange neutre de toxine antitoxine diphthérique. C. R. Soc. Biol. 1922, t. 86, p. 661.

— Sur une technique de titrage in vitro du sérum antidiphthérique. C. R. Soc. Biol. 1922, t. 86, p. 711.

— A propos du titrage in vitro du sérum antidiphthérique par la floculation. C. R. Soc. Biol. 1922, t. 86, p. 813.

— Sur la concentration du sérum antidiphthérique et l'isolement de l'anatoxine. C. R. Soc. Biol. 1923, t. 89, p. 167.

— Pouvoir floculant et pouvoir toxique de la toxine diphthérique. C. R. Soc. Biol. 1923, t. 89, p. 2.

— Anatoxines. *Paris Méd.*, 1924, t. 53, part. méd. (2), p. 480.

— Sur l'anatoxine diphthérique à propos d'une note de Nélis sur la vaccination antidiphthérique. C. R. Soc. Biol. 1925, p. 1482.

— Des anatoxines. C. R. Ac. Sc. 1924, t. 178, p. 1436.

— Sur l'anatoxine diphthérique et sur les anatoxines en général. *Ann. Inst. Past.* 1925, p. 1.

— Sur le contrôle et la mesure des propriétés de l'anatoxine diphthérique. *Bull. Acad. de Méd. Paris*, 1925, t. 93, p. 173-176.

RAMON et BERTHELOT. — Sur les agents de transformation des toxines en anatoxines. C. R. Ac. Sc. 1925, t. 180, p. 320.

RAMON (G.) et ZOELLER (C.). — Les vaccins associés par l'union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien ou par mélanges d'anatoxines. *Comptes rend. Soc. de Biol. Paris*, 1926, 106-109.

- RATHERY (J.). — Traitement de la diphtérie par les médications microbiennes. *Bull. gén. des thérap. Paris*, 1925, 186, p. 251-265.
- RENOULT et LEVY. — Sur le nouveau procédé de vaccination antidiphtérique. *Presse médicale*, 1922, p. 599.
- Les méthodes actuelles de prophylaxie contre la diphtérie. *Bull. Méd.*, 1922, t. 53, 36, 27 et 20 déc. 1922.
- REDLICH (J.) et ROUCHI (A.). — La reazione alla anatossina difterica secondo Zøeller nei bambini sani et malati. *Pediatria Napoli*, 1925, t. 33, p. 813-832.
- RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU et LACOMME. — La vaccination antidiphtérique des nourrissons. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1925, p. 1121-24.
- RONMER et LEVY. — L'immunisation active contre la diphtérie; ses méthodes, ses résultats. *Arch. méd. enfant.* n° 10, oct. 1921, p. 585.
- La vaccination antidiphtérique. *Arch. méd. enfant.* 1925, t. 26, p. 1.
- ROUBINOVITCH (J.), LOISEAU (C.) et LAFFAILLE (A.). — Immunisation antidiphtérique chez l'enfant avec anatoxine diphtérique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1924, t. 48 (1), p. 782.
- Sur la durée de l'immunisation après vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Bull. et mémoires Soc. méd. hôp. Paris*, 1926, 737-745.
- SORDILLI et SERPA. — Vaccination antidiphtérique. *C. R. Soc. biol.* 1925, p. 824.
- THEVENOD (A.). — Recherches sur l'immunité diphtérique. *Schweis. med. Wchnschr. Basel*, 1925, 55, 805-812.
- TONINA (A.) et MONTANARO (O.-J.). — La vaccination antidifterica por la anatoxina. *Semana Med. Buenos Aires*, 1926, 33, p. 1045.
- VERSTRATEN. — La vaccination antidiphtérique l'anatoxine. *Presse méd.* Paris, 1926, 24, 659-662,
- La pratique de la vaccination par l'anatoxine diphtérique. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1926, I, 726-730.
- La vaccination contre la diphtérie; ses conditions biologiques. *Pr. méd. Paris*, 1926, 34, 626-627.
- De la prophylaxie de la diphtérie dans une caserne. *Arch. méd. belges*, Bruxelles, 1926, 79, 154.
- WAGEMANS (J.). — L'anatoxine réaction de Zøeller ou intradermoréaction à l'anatoxine diphtérique. *Brux. méd.*, 1925-26, 945-949.

- WEMBERG et GOY. — Emploi de l'anatoxine dans la préparation de sérums antituberculeux. *C. R. Soc. Biol.* 1925, t. 92, p. 564.
- WILLEGAS (Ruiz). — La anatoxina difterica y las difterias atipicas en el niño de pecho. *Gac. med. de Caracas*, 1925, 32, 66-68.
- ZINGER (A.). — The Ramon flocculation test in relation to the antigenic value of diphtheria toxoid (anatoxin). *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. N.-Y.* 1924-25, 22, 454-859.
- ZÖLLER. — Anatoxiréaction ou protéinoréaction révélatrice de l'allergie diphtérique. *Soc. méd. hôp.* 1924, t. 48 (2), p. 1023-1037.
- Des rapports de l'anatoxiréaction avec les germes diphtérimorphes. *C. R. Soc. Biol.* 1925, t. 93, p. 1290.
 - Transmission de l'immunité antidiphtérique du cobaye femelle à sa descendance. *C. R. Soc. Biol.* t. 92, p. 432.
 - La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine en milieu épidémique. *Bull. Ac. méd.* 1924, t. 92 (2), p. 1299.
 - Le rôle du terrain dans l'infection diphtérique et l'immunité antidiphtérique; de la réactivité naturelle. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1925, t. 49 (1), p. 853.
 - La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1924, t. 78 (1), p. 644.
 - Le sujet allergique immunisé; valeur d'une anatoxiréaction au cours d'une enquête épidémiologique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1924, t. 48 (2), 1489-1493.
 - Action stimulante des injections diphtériques minima sur l'immunité vaccinale acquise chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.* t. 91, p. 858.
 - Résultats éloignés de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. La notion de réactivité. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1925, t. 49, p. 744.
 - La réceptivité et l'immunité dans la diphtérie; allergie diphtérique. *Presse Méd.*, 1924, p. 479.
 - La vaccinothérapie antidiphtérique des tout-jeunes sujets. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1925, t. 49, p. 1288.
 - Les anatoxines. *Gaz. Hôp. Paris*, 1926, 99, 821-824.
 - De quelques notions nouvelles concernant l'infection diphtérique et l'immunité antidiphtérique. *Arch. de méd. et pharm. mil. Paris*, 1926, 84, 410-428.

- L'immunisation antidiphthérique spontanée en milieu épidémique; utilité dans son étude de la réaction d'allergie (anatoxiréaction). *Rev. d'Hyg. Paris*, 1925, 47, 109-117.
 - La désinfection du rhinopharynx par une solution hypertonique de chlorure de sodium; son utilisation chez les porteurs rebelles de bacilles diphthériques. *Soc. de méd. mil. Bull. mens. Paris*, 1926, 19, 208-213.
 - La vaccination antidiphthérique par l'anatoxine; les considérations de pathologie générale que suggère son application en milieu épidémique. *Bull. Acad. de méd. Paris*, 1926, 95, 247-252.
- ZÆLLER (C.). et RAMON. — La vaccination par vaccins associés. *Paris médical*, 1926, 2 ex., 539-541.
- ZÆLLER (C.) et MANOUSSIAKIS. — Histoire de six porteurs rebelles de bacilles diphthériques. *Ann. de méd. Paris*, 1925, 18, 294-302.
-

En ma qualité de censeur de
tour, j'ai lu la thèse ayant pour
titre :

*Traitement curatif de la diph-
térie par l'anatoxine de Ramon.*

par Mlle Marie SAFONOFF

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 6 mai 1927.

Le Professeur : DUCAMP,

Vu :

Montpellier, le 6 mai 1927

Le Doyen : EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 9 mai 1927.

Le Recteur : J. COULET,

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

